

Zum Problem der Struktur des Lycomarasmins

Verkürzte Fassung der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

RUDOLF TAMM
aus Basel

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

von

A circular library stamp from the University of Leiden. The text "R. UNIV." is at the top, "219.000000" is in the middle, and "LEIDEN" is at the bottom.

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1958

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren *M. Brenner* und *H. Erlenmeyer*.

Basel, den 3. Juli 1956.

E. Wenk
Dekan.

Herrn *Rudolf Tamm* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 3. Juli 1956 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 3. Juli 1956 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«*Über die Struktur des Lycomarasmins. Theoretische Betrachtungen und synthetische Versuche*»

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Anstalt für Organische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Zum Problem der Struktur des Lycomarasmins

Der Tomatenwelkstoff Lycomarasmin ist von Clauson-Kaas, Plattner & Gäumann²⁾ aus der Kulturflüssigkeit von *Fusarium lycopersici* in kristallisierter Form isoliert worden. Ausgedehnte Untersuchungen über die Eigenschaften und den Abbau dieser Verbindung³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾, insbesondere der Befund über ihre hydrolytische Aufspaltung in je 1 Mol Asparaginsäure, Glycin, Brenztraubensäure und Ammoniak, führten zur Annahme einer peptidartigen Struktur⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾. Alle Autoren sind sich im übrigen darin einig, dass Brenztraubensäure kein ursprünglicher Bestandteil der Molekel sei, sondern sekundär aus einer Acrylsäure mit α -ständiger Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe entstehe; diese Acrylsäure soll evtl. auch schon ein Zersetzungsprodukt darstellen. Plattner und Mitarb.⁶⁾, Woolley⁹⁾¹⁰⁾ und Boller⁷⁾ haben je eine Formel für Lycomarasmin zur Diskussion gestellt. Keine dieser Formeln ist bewiesen, und keine vermag völlig zu befriedigen.

Unter Berücksichtigung der genannten Zerfallsprodukte und der Bruttoformel $C_9H_{15}O_7N_3$ und im Hinblick auf Überlegungen, die von uns im Zusammenhang mit anderen Arbeiten angestellt worden sind¹¹⁾, haben wir arbeitshypothetisch als Bausteine des Lycomarasmins Glycin, Glycerinsäure und Asparagin postuliert. Verknüpft man nämlich diese Bausteine in der angegebenen Reihenfolge unter Austritt von zwei Molekeln Wasser zu (α -Glycyloxy- β -hydroxy-propionyl)-asparagin bzw. (α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionyl)-asparagin (vgl. Formeln I bzw. II), so resultiert die obige Bruttozusammensetzung $C_9H_{15}O_7N_3$. Beide Verbindungen könnten bei der Hydrolyse Brenztraubensäure liefern. Nun vermag zwar weder Formel I noch Formel II die übrigen chemischen Eigenschaften des Lycomarasmins zu erklären. Die zitierten Untersuchungen aus unserem Laboratorium¹¹⁾ deuten aber darauf hin, dass die Verbindung II im Zuge einer Umlagerung in ein Tautomeres (Formel III) übergehen dürfte; Endprodukt der Umlagerung wäre Glyceroyl-glycyl-asparagin (Formel IV). Auch IV kann nicht der Formel des Lycomarasmins ent-

²⁾ N. Clauson-Kaas, Pl. A. Plattner & E. Gäumann, Ber. Schweiz. Bot. Ges. **54**, 523 (1944).

³⁾ Pl. A. Plattner & N. Clauson-Kaas, Experientia **1**, 195 (1945).

⁴⁾ Pl. A. Plattner & N. Clauson-Kaas, Helv. **28**, 188 (1945).

⁵⁾ Pl. A. Plattner, H. Günthard & A. Boller, Helv. **35**, 999 (1952).

⁶⁾ Pl. A. Plattner, N. Clauson-Kaas, A. Boller & U. Nager, Helv. **31**, 860 (1948).

⁷⁾ A. Boller, Dissertation, ETH Zürich, 1951, Prom. Nr. 2047.

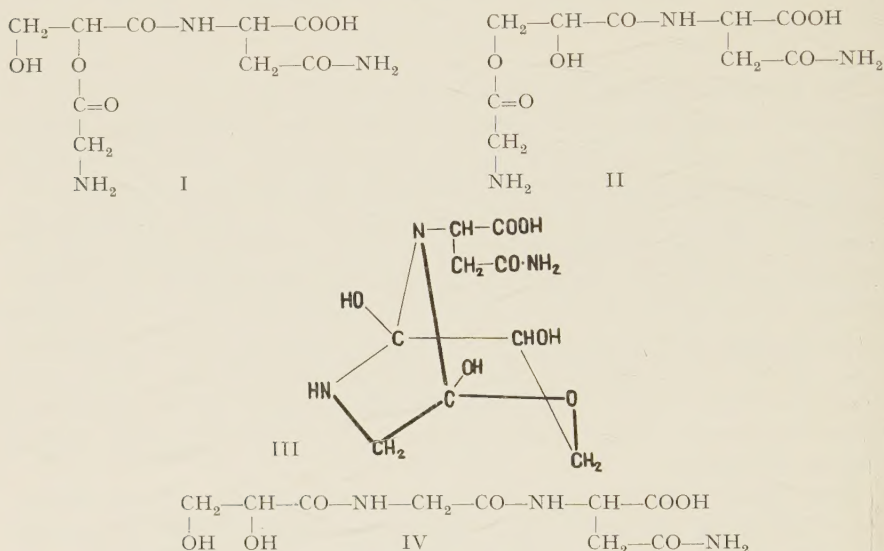
⁸⁾ Y. Okaja & R. Pepinsky, Acta crystall. **10**, 138 (1957).

⁹⁾ D. W. Woolley, J. biol. Chemistry **166**, 783 (1946).

¹⁰⁾ D. W. Woolley, J. biol. Chemistry **176**, 1291 (1948).

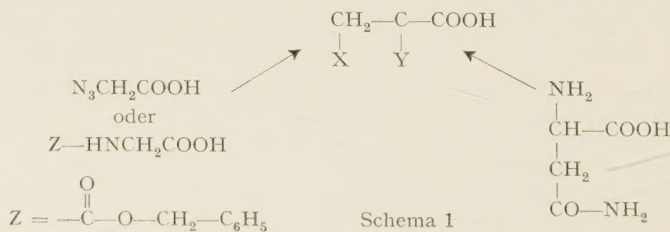
¹¹⁾ M. Brenner, J. P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider & U. Beglinger, Helv. **40**, 1497 (1957).

sprechen. Anders das Tautomere III: Die mutmasslichen Eigenschaften einer nach III gebauten Substanz decken sich ohne ernsthaften Widerspruch mit denjenigen des Lycomarasmins. Dabei müssten wir allerdings voraussetzen, dass III – im Gegensatz zu den einfacher gebauten analogen Substanzen, mit denen wir uns beschäftigen¹¹⁾ – stabil ist.



Im Hinblick auf die Arbeiten über die Aminoacyl-Einlagerung¹¹⁾ schien es uns wichtig, die Frage der Stabilität von III und einer eventuellen Identität von III mit Lycomarasmin abzuklären. Wir standen damit vor der Aufgabe, das (α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionyl)-asparagin (II) zu synthetisieren und diese Verbindung womöglich zu III zu tautomerisieren.

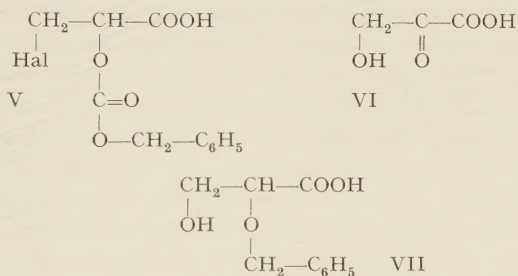
Zum Aufbau von II bestehen verschiedene Möglichkeiten. Am besten erschien es uns, von einem Abkömmling der Glycerinsäure ausgehend eine α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionsäure mit maskierter Amino- und Hydroxylgruppe aufzubauen, diese Säure in der Folge mit der Aminogruppe des Asparagins zu verknüpfen (vgl. Schema 1) und schliesslich die Schutzgruppen zu entfernen¹²⁾.



¹²⁾ Wir haben zum vorneherein davon Abstand genommen, von Glycerinsäure selbst auszugehen, da uns keine Methoden zur selektiven Acylierung an der β -ständigen Hydroxylgruppe bekannt sind; dazu kommt die Gefahr einer teilweisen Verschiebung der Acylgruppe durch Acylwanderung.

Als Ausgangsmaterialien für eine derartige Synthese kamen u. a. O-Carbobenzoxymilchsäure (β -halogenmilchsäuren (V), Hydroxybrenztraubensäure (VI) und α -Benzyloxymilchsäure (β -hydroxypropionsäure (VII) in Frage. Der Weg über die Milchsäuren ist nicht weiter verfolgt worden. Es zeigte sich nämlich an Modellversuchen, dass das Silbersalz von Carbobenzoxymilchsäure sowie das Kaliumsalz von Azidoessigsäure weder mit (O-Cbzo)- β -Chlormilchsäuremethylester noch mit (O-Cbzo)- β -jodmilchsäuremethylester stickstoffhaltige Kondensationsprodukte gaben. Das Ergebnis war nicht besser, als ohne Rücksicht auf die Gefahr einer Acylwanderung der Methylester der β -Chlormilchsäure unter Verzicht auf den Schutz der Hydroxylgruppe zur Reaktion gebracht wurde.

Der (O-Cbzo)- β -Chlormilchsäuremethylester ist leicht zugänglich, wenn in Anlehnung an ein Verfahren von S. A. Harris & K. Folkers¹³⁾ β -Chlormilchsäuremethylester mit Phosgen in Gegenwart von Antipyrin in (O-Chlorcarbonyl)- β -chlormilchsäuremethylester übergeführt und dieser mit Benzylalkohol behandelt wird. Austausch von Chlor gegen Jod mit NaJ in Aceton gibt den (O-Cbzo)- β -jodmilchsäureester. Hydrogenolytische Entfernung der Carbobenzoxymilchsäuregruppen (H_2 /Pd-Kohle/Tetrahydrofuran) liefert die Halogenmilchsäureester zurück.



Wasserfreie Hydroxybrenztraubensäure liess sich aus dem in Äther suspendierten Bleisalz¹⁴⁾ durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge wasserfreier kristallisierter Phosphorsäure¹⁵⁾ in Form eines wenig beständigen Öles erhalten; sie muss immer wieder frisch bereitet werden. Ihre Umsetzung mit Cbzo-glycin nach der Phosgenmethode¹⁶⁾ gab ölige Cbzo-glycylhydroxybrenztraubensäure, die indessen nicht vollständig von begleitendem Cbzo-glycin befreit werden konnte. Das Material wurde trotzdem weiter verarbeitet: Aus dem gemischten Anhydrid nach Boissonnas¹⁷⁾ wurde mit Asparagin ein öliges (Cbzo-glycylhydroxypropionyl)-asparagin (VIIIa) erhalten; es war aber mit Cbzo-glycylasparagin vermischt. Umsetzung des gemischten Anhydrids mit p-Nitrothiophenol¹⁸⁾ führte zu einem von Cbzo-glycin freien, jedoch öligen, zersetzlichen p-Nitrothiophenylester, und dieser gab mit Asparagin ein Cbzo-glycylhydroxypropionylasparagin (VIIIb), das zwar kristallisierte, aber hart-

¹³⁾ S. A. Harris & K. Folkers, U.S.A. Pat. No. 2,557,284, Chem. Abstr. **46**, 3071 (1952).

¹⁴⁾ H. Fenton & W. Wilks, J. chem. Soc. **101**, 1578 (1912).

¹⁵⁾ La Fonte Electrique S.A., Bex, Suisse.

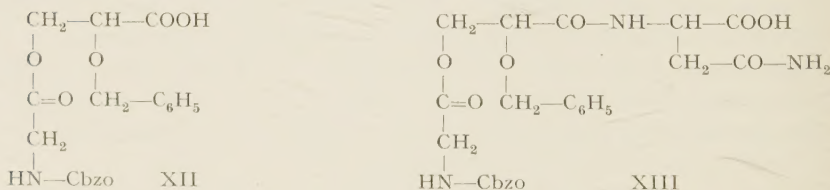
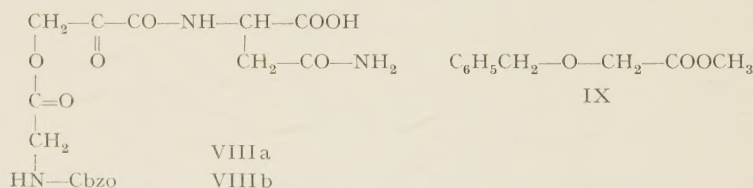
¹⁶⁾ M. Brenner, J. P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider & A. Hartmann, Helv. **40**, 604 (1957).

¹⁷⁾ R. A. Boissonnas, Helv. **34**, 844 (1951).

¹⁸⁾ H. Farrington & G. W. Kenner, Chemistry and Ind. **1955**, 601.

näckig schwefelhaltige Verunreinigungen zurückhielt. Auf eine Elementaranalyse wurde deshalb bei beiden Produkten verzichtet. Immerhin zeigte das schwefelhaltige Präparat (VIIIb) im UV.-Spektrum ($c = 0,1164\text{-m.}$ in Alkohol) das für die Pyruvoylamid-Bindung charakteristische Maximum um $250\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 3,98^{19}$; im Papierchromatogramm des Total-Hydrolysates waren Glycin und Asparaginsäure im erwarteten Mengenverhältnis (visueller Vergleich) nachweisbar.

Die mit Cbz-glycyl-asparagin verunreinigte Substanz (VIIIa) lieferte bei der Behandlung mit H_2/Pd -Kohle in Eisessig ein dickflüssiges Öl mit positiver Hydroxamsäure-Reaktion; im Papierchromatogramm (Phenol/0,1-n. HCl 4:1)²⁰ erschien ein deutlicher Fleck, R_f 0,44, neben wenig Glycin und sehr wenig Glycyl-asparagin (R_f 0,36 bzw. 0,30). Partielle Hydrolyse mit 2-n. wässrigem Ammoniak brachte die Substanz vom R_f 0,44 zum Verschwinden. Totale Hydrolyse lieferte Glycin und Asparaginsäure im erwarteten Mengenverhältnis (visueller Vergleich). Die Annahme scheint berechtigt, dass das erwähnte Hydrierungsprodukt eine Substanz der Formel II enthielt. Der unbefriedigende Verlauf der Synthese und das unklare Ergebnis veranlassten uns jedoch, die Synthese von II auf einem dritten Wege zu versuchen.



O-Benzyl-glycolsäure-methylester (IX)²¹ wurde mit Ameisensäure-methylester und Triphenylmethylkalium²² als Kondensationsmittel in C-Formyl-O-benzyl-glycolsäure-methylester (X) übergeführt und letzterer mit Natriumborhydrid zu XI reduziert. Verseifung lieferte die α -Benzyloxy- β -hydroxypropionsäure (VII). Diese liess sich in Gegenwart von überschüssigem Tri-

¹⁹⁾ J. P. Greenstein & M. Erreda, Arch. Biochemistry Biophys. **14**, 477 (1947).

²⁰⁾ Whatman-Papier Nr. 1; aufsteigende Methode. Entwicklung mit Ninhydrin.

²¹⁾ Vgl. dazu A. Viout & H. Gault, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **237**, 1162 (1953).

²²⁾ R. Levine, E. Baumberger & Ch. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1230 (1944).

äthylamin durch Umesterung mit O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-benzylester¹⁶⁾ bei 80° ohne Schwierigkeiten zu α -Benzyloxy- β -(cbzo-glycyloxy)-propionsäure (XII) acylieren²³⁾. Das gemischte Anhydrid von XII mit Äthylkohensäure¹⁷⁾ gab bei der Umsetzung mit L-Asparagin in wässriger Sodalösung ein Diastereomergemisch, aus dem sich durch Kristallisation eine bei 151–153° scharf schmelzende Fraktion mit der auf (α -Benzyloxy- β -cbzo-glycyloxy-propionyl)-asparagin (XIII) stimmenden Bruttozusammensetzung $C_{24}H_{27}N_3O_9$ isolieren liess.

Andere Fraktionen zeigten Schmelzpunkte zwischen 96 und 150°; die Totalausbeute an kristallinen Produkten betrug rund 50%. Erschöpfende Hydrogenolyse verschiedener Kristallfraktionen, deren Smp. zwischen 120 und 150° variierten, führte bei Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel stets – soweit papierchromatographisch feststellbar – zum selben Endprodukt vom Rf 0,48 (Phenol-Wasser 4:1)²⁰⁾ bzw. Rf 0,45 (Phenol/0,1-n. HCl 4:1)²⁰⁾. Das nach der völligen Entfernung des Eisessigs zurückbleibende Material war ein farbloses, sehr hygroskopisches, nur in Wasser und Eisessig gut lösliches Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; beim Versetzen der Eisessiglösung mit Aceton fiel das Produkt als eine amorphe Masse aus, die an der Luft sofort zu einem nach wenigen Minuten sich bräunlich verfärbenden Sirup zerfloss. Partielle Hydrolyse in Wasser (4 Tage, Zimmertemperatur) oder 6-n. HCl (15 Min., 80°) oder 34-proz. Ammoniak (6 Std., Zimmertemperatur) lieferte nur Glycin bzw. Glycinamid (Papierchromatogramm)²⁰⁾. Bei totaler Hydrolyse mit 6-n. HCl (16 Std., 150°) wurden Glycin und Asparaginsäure in etwa äquivalenten Mengen (Papierchromatogramm, visueller Vergleich)²⁰⁾ erhalten; Brenztraubensäure war nach dem Verfahren, welches *Boller*⁷⁾ im Fall des Lycomarasmins erfolgreich angewandt hatte, nicht nachweisbar. Unser Präparat bildete auch kein Kupfersalz. Eine Welkwirkung auf Tomatenblätter konnte zwar beobachtet werden; die notwendige Konzentration ($4 \cdot 10^{-3}$ -m.) war aber etwa viermal grösser als bei Verwendung von Lycomarasmin²⁴⁾ und die Verstärkung der Welkwirkung durch Zusatz einer äquimolaren Menge von Eisen(III)-chlorid war wenig deutlich; vor allem übte Eisen(III)-chlorid ($4 \cdot 10^{-3}$ -m.) schon für sich allein eine schwache Welkwirkung aus.

Unsere analytischen Befunde machen das Vorliegen von II (eventuell I) in unserem Endprodukt wahrscheinlich, schliesslich indessen einen spontanen Übergang des Präparates in Lycomarasmin aus. Es wurde deshalb noch der Versuch unternommen, eine Tautomerisierung nach III zu erzwingen. Bei vierstündiger Einwirkung von Kalium-t-butylat auf die Aufschlammung unseres Materials in Dimethylformamid/t-Butanol (Zimmertemperatur) konnte neben anscheinend unverändertem Ausgangsmaterial als einziges Reaktionsprodukt Glycin nachgewiesen werden. Selbst eine Bildung von Glyceroyl-glycyl-asparagin (IV) durch Aminoacyl-Einlagerung war nicht erkennbar.

²³⁾ Wir werden demnächst ausführlicher über die Verwendung von O-Acyl-salicylsäureestern bei der Durchführung von Acylierungsreaktionen berichten.

²⁴⁾ Wir danken den Herren Prof. Dr. E. Hardegger, ETH Zürich, und Dr. A. Boller, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, für die freundliche Überlassung von etwas reinem Lycomarasmin.

Diskussion. DL-(α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionyl)-L-asparagin scheint, sofern man auf den papierchromatographischen Vergleich und die Abbaureaktionen abstellen darf, sowohl auf dem Weg über die Hydroxybrenztraubensäure als auch ausgehend von der rac. α -Benzyloxy- β -hydroxy-propionsäure entstanden zu sein. Da ein Diastereomerengemisch vorlag, kann das Ausbleiben einer spontanen Tautomerisierung zu einem stabilen III nicht auf eine unrichtige räumliche Anordnung um die Asymmetriezentren zurückgeführt werden: Es hätte sich, wenn die arbeitshypothetisch postulierte Lycomarasmin-Formel (III) zu Recht bestünde, entweder Lycomarasmin selber oder sein Antipode bilden können. Eine eventuelle Erklärung für das Ausbleiben der Tautomerisierung bietet allerdings die Möglichkeit einer Acylwanderung des Glycins zum α -ständigen Hydroxyl des Glyceroyl-Restes. So liesse sich auch das Ausbleiben der Aminoacyl-Einlagerung deuten. Dieses Argument ist aber in Bezug auf die Tautomerisierung wenig stichhaltig: Es ist nicht leicht einzusehen, weshalb die genannte Acylwanderung, die nur bis zu einem Gleichgewicht zwischen I und II führen dürfte, einen spontanen, d. h. leicht und schnell erfolgenden Übergang von II nach III vollständig verhindern sollte. Die Annahme liegt viel näher, dass die postulierte Tautomerisierung ausbleibt, weil III in Übereinstimmung mit dem Verhalten der einfacher gebauten Analoga instabil ist. Es ist deshalb wenig wahrscheinlich, dass Lycomarasmin die Formel III besitzt.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf einem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Die Papierchromatogramme wurden auf *Whatman-Papier* Nr. 1 nach der aufsteigenden Methode durchgeführt; Entwickeln mit *Ninhydrin*.

1. Cbz α - β -halogen-milchsäure-ester.

*β -Chlormilchsäure-methylester*²⁵⁾: Man verestert β -Chlormilchsäure, die aus Epichlorhydrin gut zugänglich ist²⁶⁾ mit ätherischer Diazomethanolösung und destilliert im Vakuum, Sdp. $85-86^\circ/11$ Torr, Ausbeute 85%. Der Ester erstarrt beim Abkühlen auf 0° . Er lässt sich aus Petroläther umkristallisieren: Nadeln vom Smp. $22-23^\circ$, die sich im Vakuum bei Zimmertemperatur sublimieren lassen. Da der Ester auch bei Normaldruck bereits merklich absublimiert, ist zur Analyse sein Carbobenzoxy-Derivat verwendet worden:

Cbz α - β -chlormilchsäure-methylester: In Anlehnung an *Harris & Folkers*¹³⁾ versetzt man eine Lösung von 24 g (0,173 Mol) β -Chlormilchsäure-methylester in 250 ml Benzol mit 32,6 g (0,173 Mol) Antipyrin und anschliessend unter Rühren bei 0° langsam mit 17 g (0,173 Mol) flüssigem Phosgen. Nach 15 Min. wird eine Mischung von 18,7 g (0,173 Mol) Benzylalkohol und 32,6 g (0,173 Mol) Antipyrin in 100 ml Benzol zugegeben. Man kocht 1 Std. unter Rückfluss, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, verteilt den Rückstand zwischen Essigester und 2-n. HCl, befreit die organische Phase vom Essigester und destilliert im Hochvakuum, wobei nach einem geringen Vorlauf 35,5 g (75%) ölige Carbobenzoxy-Verbindung erhalten werden, Sdp. $126-127^\circ/0,01$ Torr.

$C_{12}H_{13}O_5Cl$	Ber. C 52,85	H 4,80	O 29,33%
(272,68)	Gef. „ 53,51	„ 4,89	„ 29,03%

²⁵⁾ Vgl. auch ²⁷⁾.

²⁶⁾ E. Baer & H. Fischer, J. biol. Chemistry **180**, 145 (1949).

Cbzo- β -chlormilchsäure-äthylester: Der β -Chlormilchsäure-äthylester²⁷⁾, Sdp. 91–92°/11 Torr, Smp. 37–38°, wird wie der Methylester carbobenzoxyliert: Sdp. 143–145°/0,07 Torr, Ausbeute 62%. Hydrogenolyse: Man behandelt 520 mg Carbobenzoxy-Verbindung in 10 ml Tetrahydro-furan bei Gegenwart von 260 mg 10-proz. Pd-Kohle²⁸⁾ während 2 Std. mit Wasserstoff. Filtration, Entfernung des Lösungsmittels und Verreiben mit Petroläther gibt 250 mg Kristalle, die nach Sublimation bei 38–39° schmelzen. Misch-Smp. mit β -Chlor-milchsäure-methylester: 37–38°.

*β -Jodmilchsäure-methylester*²⁹⁾: Eine Lösung von 1,5 g (10,8 mM) β -Chlormilchsäure-methylester und 2,3 g (15,4 mM) NaJ in 40 ml Aceton wird 14 Std. unter Rückfluss erwärmt. Das dabei entstehende NaCl fällt grösstenteils aus und wird abfiltriert (550 mg; 88% d. Th.). Der nach Eindampfen des Acetons erhaltene Rückstand wird mit Äther extrahiert und die nach Entfernung des Äthers erhaltene braune feste Masse sublimiert. Man erhält so feine, zum Teil bräunlich verfärbte Nadeln, aus diesen durch Umkristallisieren aus CCl₄-Petroläther farblose filzige Nadeln, Smp. 51–53°. Der Ester zersetzt sich an der Luft rasch.

Cbzo- β -jodmilchsäure-methylester: Man kocht eine Lösung von 3,6 g (13,2 mM) Cbzo- β -chlormilchsäure-methylester und 3 g (20 mM) NaJ in 40 ml Aceton 14 Std. unter Rückfluss, filtriert vom ausgeschiedenen NaCl ab (500 mg; 65%), setzt nochmals 1 g NaJ zu und erhitzt weitere 5 Std. unter Rückfluss. Es fallen nochmals 70 mg (9%) NaCl aus. Nach üblicher Aufarbeitung wird im Hochvakuum fraktioniert. Als Hauptprodukt werden 560 mg (73%) Carbobenzoxy-Verbindung vom Sdp. 122–125°/0,01 Torr gewonnen. Die Hydrogenolyse wird wie beim Cbzo- β -chlormilchsäure-äthylester durchgeführt. Sie liefert β -Jodmilchsäure-methylester, Kristalle aus CCl₄-Petroläther, Smp. und Misch-Smp. 51–53°.

Versuche zur Umsetzung mit dem Silbersalz von Cbzo-glycin: Das Silbersalz wird nach Kutscher³⁰⁾ hergestellt. Der Cbzo- β -chlormilchsäure-methylester reagiert nicht, wenn er mit dem Silbersalz 14 Std. in Benzol gekocht wird; bei Verwendung von Alkohol als Lösungsmittel entsteht ein Silberspiegel. Der Cbzo- β -jodmilchsäure-methylester liefert nach 14-stündigem Erhitzen in Benzol oder Ameisensäure einen Silberspiegel, während in kochendem Tetrahydro-furan/Wasser sofort AgJ ausfällt; als einziges stickstoffhaltiges Material ist dabei Cbzo-glycin isoliert worden. β -Chlormilchsäure-methylester reagiert mit dem Silbersalz in kochendem Benzol oder Methanol unter Bildung von AgCl; ausser Cbzo-glycin hat sich keine stickstoffhaltige Substanz fassen lassen. Entsprechende Versuche mit dem Kaliumsalz der Azidoessigsäure haben kein besseres Resultat gezeigt.

2. (Glycyl-hydroxypyruvoyl)-asparagin.

Wasserfreie Hydroxybrenztraubensäure: Man löst 16,7 g (0,1 Mol) Brombrenztraubensäure³¹⁾ in 30 ml Wasser und versetzt nach Sprinson & Chargauff³²⁾ portionenweise mit insgesamt 450 ml 0,4-n. NaOH, wodurch das Halogen gegen –OH ausgetauscht wird. Nach Ansäuern mit verd. HNO₃ fällt man die Bromid-Ionen durch Zusatz einer wässrigen Lösung von 15 g AgNO₃. Nach Filtration über Celite wird die Lösung mit NaOH neutralisiert und mit einer gesättigten wässrigen Lösung von 55 g Bleiacetat (ca. 1,5 Äqu.) versetzt. Das ausgefallene gelbe Bleisalz¹⁴⁾ der Hydroxybrenztraubensäure wird abfiltriert, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, 2 Std. bei 100°/12 Torr und anschliessend 12 Std. bei 20° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet: 22 g amorphes Pulver, dessen Aussehen je nach dem Gehalt an Bleioxyd zwischen hell- und dunkelgelb variiert. Man suspendiert 20 g trockenes Bleisalz in 100 ml abs. Äther und tropft unter Rühren eine Lösung von 99-proz. kristallisierter Phosphorsäure¹⁵⁾ in der 10-fachen Menge abs. Äther zu (die benötigte Phos-

²⁷⁾ E. Frank, Liebigs Ann. Chem. **206**, 347 (1881).

²⁸⁾ Organic Syntheses **26**, 78 (1946).

²⁹⁾ Vgl. auch ²⁶⁾ und F. E. King & Ph. L'Ecuyer, J. chem. Soc. **1934**, 1901.

³⁰⁾ F. Kutscher, Chem. Zbl. **1902**, II, 190.

³¹⁾ J. Wegmann & H. Dahn, Helv. **29**, 415 (1946).

³²⁾ D. B. Sprinson & E. Chargauff, J. biol. Chemistry **146**, 417 (1946).

phorsäure muss empirisch bestimmt werden; im angegebenen Beispiel sind 5,7 g verwendet worden). Man rührt 16 Std. bei 20°, wobei die gelbe Suspension des Bleisalzes allmählich in eine farblose Suspension von hauptsächlich prim. Bleiphosphat übergeht. Bei Versuchsabbruch darf in der gelben Lösung mit Molybdat keine Phosphorsäure mehr nachweisbar sein. Filtration und Abdestillieren des Äthers liefert 3 g eines strohgelben zähflüssigen Öls. Zur Beseitigung letzter Feuchtigkeitsspuren wird mehrmals in Benzol aufgenommen und eingedampft. Titration: Die Lösung von 78 mg (0,75 mM) der Säure in 5 ml Wasser verbraucht bei der Titration gegen Phenolphthalein 7,4 ml 0,1-n. NaOH (theoretischer Verbrauch 7,5 ml). Die Säure verharzt nach kurzer Zeit und muss jedesmal frisch bereitete werden. Besonders empfindlich ist sie in Gegenwart von Pyridin.

Cbzo-glycyl-hydroxybrenztraubensäure: Man versetzt die Lösung von 12,2 g Cbzo-glycin (58 mM) in 50 ml Tetrahydro-furan bei -80° mit 11,4 ml (81 mM) Triäthylamin und 8 g (81 mM) Phosgen in 50 ml Toluol, lässt unter gelegentlichem Umschütteln 30 Min. reagieren, setzt eine Lösung von 6 g (58 mM) Hydroxybrenztraubensäure in 50 ml Äther + 50 ml Pyridin zu und lässt noch 30 Min. bei -80°, dann 14 Std. bei 0° stehen. Übliche Aufarbeitung auf Hydrogencarbonat-lösliche Säuren gibt 9,3 g gelben, zähflüssigen Sirup. Verglichen mit dem eingesetzten Cbzo-glycin (12,2 g) erscheint der Hydrogencarbonat-lösliche Anteil von 9,3 g zu klein; der Verlust hängt wahrscheinlich mit einer Zersetzung zusammen, die beim Auftreten von Cbzo-glycylchlorid (Nebenprodukt der Phosgen-Reaktion?) immer wieder beobachtet werden kann. Eigenschaften: Der Sirup zeigt eine positive Hydroxamsäure-Reaktion und gibt bei der Hydrogenolyse (260 mg Säure, 20 ml Äthanol, 0,45 ml HCl 2-n., 130 mg 10-proz. Pd-Kohle²⁸), 20 Min. 20°) ein Gemisch von wenig Glycin und einer zweiten Substanz vom Rf 0,25 (Phenol/0,1-n. HCl 4:1), die eine starke Hydroxamsäure-Reaktion aufweist und beim Stehen in 0,4-n. NaOH (14 Std. 20°) Glycin abspaltet; das Material mit Rf 0,25 ist wahrscheinlich Glycyl-hydroxybrenztraubensäure. - Durch Digerieren mit Benzol lässt sich ein grosser Teil des Cbzo-glycins aus dem obigen Rohprodukt kristallisiert (Smp. und Misch-Smp. 115-117°) abtrennen. Das verbleibende ölige Säurengemisch wird ohne weitere Reinigung verarbeitet.

p-Nitrothiophenylester der Cbzo-glycyl-hydroxybrenztraubensäure: Man versetzt bei 0° nach Farrington & Kenner¹⁸) 8,3 g des oben beschriebenen Säurengemisches mit 75 ml Dioxan, 6,65 ml Tributylamin und 2,7 ml Chlorameisensäure-äthylester, hält 20 Min. bei 5°, gibt die eiskalte Lösung von 4,35 g p-Nitrothiophenol in 20 ml Dioxan zu, hält nochmals 2 Std. bei 5° und anschliessend 20 Min. bei 30°. Übliche Aufarbeitung gibt 10,3 g neutralen, teilweise kristallisierenden N- und S-haltigen Sirup. Filtration der benzolischen Lösung über die 20-fache Menge saures Aluminiumoxyd »Woelm« liefert zunächst eine Fraktion (20%) von p-Nitrophenyl-disulfid, Smp. 170-175° (Elution mit Benzol), und anschliessend bei Elution mit Chloroform orange-gelben, teilweise kristallisierenden Sirup (45%). Bei nochmaliger Chromatographie auf der gleichen Menge Aluminiumoxyd eluiert Benzol erneut p-Nitrophenyl-disulfid, Benzol/Chloroform 2:1 und 1:1 etwa 1 g Cbzo-glycin-p-nitrothiophenylester, Smp. und Misch-Smp. 105-107°, und Chloroform 1,5 g gelb-braunen Sirup, der den gewünschten Cbzo-glycyl-hydroxybrenztraubensäure-p-nitrothiophenylester enthält, wegen der beigemengten stets neu entstehenden Zersetzungsprodukte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Er wird in dieser Form weiter verwendet.

(Cbzo-glycyl-hydroxypyruvoyl)-asparagin: a) Über das gemischte Anhydrid nach Boissonnas. Man löst 1 g rohe Cbzo-glycyl-hydroxybrenztraubensäure in 2,5 ml Dioxan, setzt bei 5-10° 0,81 ml Tributylamin und 0,327 ml Chlorameisensäure-äthylester zu, lässt 30 Min. stehen und versetzt mit 450 mg Asparagin in 0,87 ml 2-n. NaOH. Nach 1 Std. wird auf saure Reaktionsprodukte aufgearbeitet: 770 mg Sirup. Die Eigenschaften sind bereits im theoret. Teil beschrieben worden (Substanz VIIa). b) Über den Cbzo-glycyl-hydroxybrenztraubensäure-p-nitrothiophenylester. Man fügt nach Farrington & Kenner¹⁸) zu einer Lösung von 2 g p-Nitrothiophenylester in 150 ml Dioxan 1,2 g Asparagin in 50 ml Wasser, setzt 1 g MgCO₃ zu und rührt 8 Std. bei 50°. Übliche Aufarbeitung des rot-orange gefärbten (p-Nitrothiophenol) Reaktionsgemisches gibt einen dunkelroten Hydro-

gencarbonat-Auszug, der auf vorsichtigen Zusatz von H_2O_2 nach hellgelb umschlägt und nunmehr durch Extraktion mit Essigester vom p-Nitrophenyl-disulfid befreit wird. Aus der wässrigen Phase lassen sich 310 mg einer heterogen kristallisierenden Säure isolieren, Smp. 160–164°, Sintern ab 155°. Das Präparat enthält hartnäckig anhaftende Schwefelhaltige Verunreinigungen, die sich durch Kristallisation aus Dioxan/Äther (Smp. unverändert) nicht entfernen lassen. Bezüglich der übrigen Eigenschaften sei auf den theoretischen Teil verwiesen (Substanz VIII b).

3. DL-(α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionyl)-L-asparagin.

O-Benzyl-glycolsäure-methylester: Man löst in Anlehnung an die Vorschrift von *Viout & Gault*²¹⁾ 23 g (1 Mol) Natrium in 500 ml abs. Methanol und fügt zur erkalteten Lösung 132 g (1 Mol) frisch destillierten käuflichen Glycolsäure-butylester. Das Methanol wird anschliessend im Vakuum abgedampft, wobei ein zäher, schaumiger Rückstand verbleibt. Er wird mit einer Mischung von 115 ml (1 Mol) Benzylchlorid und 100 ml abs. Toluol versetzt. Man erhitzt 6 Std. am Rückfluss, dampft danach um etwa $\frac{1}{3}$ ein, gibt nach dem Erkalten unter Wasserkühlung eine Lösung von 60 g (1,1 Mol) Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser zu, rührt 9 Std., versetzt mit 50 ml Wasser, wäscht zweimal mit je 100 ml Äther, säuert mit HCl 1:1 an (Kongo), extrahiert mit 100 ml Essigester, trennt die wässrige Phase ab, und wäscht die organische Phase viermal mit verd. Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum verbleiben 106 g (64%) O-Benzylglycolsäure als gelbes Öl. Man löst in 100 ml Äther, kühlt in Eiswasser und gibt vorsichtig eine aus 100 g Nitrosomethylharnstoff bereitete ätherische Diazomethanolung zu (Temp. nicht über 15°). Nach erfolgter Reaktion wird von einem etwa gebildeten Niederschlag abfiltriert und der Äther bei Normaldruck abdestilliert. Aus dem Rückstand erhält man durch Vakuumdestillation 98,5 g (55%, bezogen auf Glycolsäure-benzylester) O-Benzyl-glycolsäure-methylester, Sdp. 133–135°/11 Torr; 141–143°/15 Torr, Dichte $\rho_{18} = 1,104$, $n_D^{20} = 1,50$. – *Amid*: Eine Probe des Esters wird in 0°-gesättigtem methanolischem Ammoniak 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Eindampfen kristallisiert nahezu quantitativ das von *Viout & Gault*²¹⁾ beschriebene O-Benzyl-glycolsäureamid, Smp. 91°.

C-Formyl-O-benzyl-glycolsäure-methylester: Zu einer abs. ätherischen Suspension von Triphenylmethylkalium²²⁾ wird unter Eiskühlung und gutem Rühren langsam eine Mischung von 29 ml (180 mMol) O-Benzyl-glycolsäure-methylester, 16 ml (260 mMol) Ameisensäure-methylester und 50 ml abs. Äther gegeben; die Temperatur soll nicht über 15° steigen. Man rührt noch $3\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur, wobei sich eine bräunlich-gelbe Emulsion bildet, kühlt auf 10° ab, gibt Eiswasser zu und schüttelt durch. Die wässrige Schicht wird möglichst rasch abgetrennt und in eiskalte 4-n. Salzsäure eingetragen. Man extrahiert die Ätherlösung noch viermal mit 1-n. eiskalter Natronlauge und säuert auch diese Extrakte so rasch als möglich an³³⁾. Die angesäuerten vereinigten Auszüge werden mit Äther extrahiert, die jetzt erhaltene Ätherlösung wird mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft. Das braune, Eisenchlorid- und *Tollens*-positive Öl (21 g; 55%) wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 16 g (43%) reine Formyl-Verbindung vom Sdp. 93–94°/0,02 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208,21) Ber. C 63,45 H 5,81% Gef. C 63,68 H 6,08%

α -Benzoyloxy- β -hydroxy-propionsäure-methylester: Man löst 16 g (77 mMol) C-Formyl-O-benzyl-glycolsäure-methylester in 50 ml Methanol, gibt eine Lösung von 1,5 g (40 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Methanol zu und kühlt, so dass die Temperatur nicht über 20° steigt. Man rührt noch 30 Min. bei 5°, dampft im Vakuum ein, verteilt zwischen Äther und 2-n. Schwefelsäure, wäscht mit 2-n. Schwefelsäure, 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und verdampft im Vakuum. Es verbleiben 14,5 g (90%) eines farblosen nicht destillierbaren Öls.

³³⁾ Aus der ätherischen Phase lässt sich der grösste Teil des eingesetzten Triphenylmethans wieder durch Umkristallisieren aus Alkohol regenerieren.

Amid: Eine Probe des Esters wird bei Zimmertemperatur 16 Std. mit kalt-gesättigtem methanolischem Ammoniak behandelt. Kristalle aus Chloroform/Äther, Smp. 112–114°. Zur Analyse wird 4 Std. bei 80°/0,005 Torr getrocknet.

$C_{10}H_{13}NO_3$	Ber. C 61,52	H 6,71	O 24,59%
(195,21)	Gef. „ 61,39	„ 6,55	„ 24,61%

Hydrazid: Man löst 520 mg (2,56 mMol) Ester in 20 ml Alkohol, fügt 0,4 ml (8 mMol) Hydrazinhydrat zu, lässt 4 Std. bei Zimmertemperatur stehen, verdampft im Vakuum und lässt zur Entfernung des restlichen Hydrazinhydrates 3 Tage im Vakuumexsikkator über konz. H_2SO_4 stehen. Aus Alkohol/Äther kristallisieren 120 mg (22%) Hydrazid, das zur Analyse aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert (Smp. 86–88°) und 20 Std. bei Zimmertemperatur/0,005 Torr getrocknet wird.

$C_{10}H_{14}N_2O_3$	Ber. C 57,13	H 6,71	O 22,83%
(210,23)	Gef. „ 57,34	„ 6,83	„ 22,96%

α -Benzyloxy- β -hydroxy-propionsäure: Man versetzt 14,5 g (69 mMol) Methylester in 20 ml Methanol unter Eiskühlung und Rühren mit 35 ml eiskalter 2-n. Natriumhydroxyd-lösung. Die Verseifung erfolgt sofort. Man dampft das Methanol im Vakuum ab, wäscht zweimal mit Äther, säuert mit Salzsäure an (Kongo), extrahiert mit Essigester, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Es bleiben 12,3 g (90%) eines nicht destillierbaren Öls zurück, das nach einigen Tagen zu einer wachsigan Masse erstarrt.

α -Benzyloxy- β -Cbzo-glycyloxy-propionsäure: Man mischt 3,0 g (15 mMol) 1-Benzyl-oxy-2-hydroxy-propionsäure und 6,4 g (15 mMol) O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-benzylester¹⁶⁾ und erwärmt nach Zugabe von 4,2 ml (30 mMol) Triäthylamin während 1 Std. unter zeitweisem Schütteln auf 80°. Die Lösung wird dabei langsam homogen und bräunlich. Man verteilt das Reaktionsprodukt zwischen Essigester und 2-n. Salzsäure, extrahiert die organische Phase mit 2-n. Salzsäure und gesätt. Kaliumhydrogencarbonatlösung, danach abwechselungsweise erschöpfend mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser, säuert diese letzteren Auszüge an, schüttelt sie mit Essigester aus, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat und verdampft im Vakuum: 4,7 g kristallisierendes Öl. Aus Chloroform/Petroläther kristallisieren 2,7 g (47%) der Säure aus, Smp. 88–90°. Zur Analyse wird 14 Std. bei Zimmertemperatur/0,001 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{21}NO_7$	Ber. C 62,01	H 5,46	O 28,91%
(387,38)	Gef. „ 62,05	„ 5,65	„ 29,19%

DL-(α -Benzyloxy- β -Cbzo-glycyloxy-propionyl)-L-asparagin: Man löst 1,9 g (5 mMol) α -Benzyloxy- β -Cbzo-glycyloxy-propionsäure in 15 ml Tetrahydro-furan, fügt 0,77 ml Triäthylamin (5,5 mMol) und bei -10° 0,52 ml Chlorameisensäure-äthylester (5,5 mMol) zu, versetzt nach 15 Min. mit einer Aufschlammung von 2,25 g (15 mMol) feingepulvertem L-Asparagin, 1 H_2O in 10 ml Sodalösung und schüttelt 2 Std. bei Zimmertemperatur. Man entfernt das Tetrahydro-furan im Vakuum, säuert an, extrahiert mit Essigester, trocknet diesen über Natriumsulfat und verdampft im Vakuum. Es verbleiben 2,24 g schaumiger Rückstand. Aus Aceton/Äther kristallisieren mehrere Fraktionen (insgesamt 50%) mit Smp. zwischen 96 und 150°. Die erste Fraktion, Smp. 151–153°, wird zur Analyse aus Aceton/Äther umkristallisiert, 6 Std. bei 60°, dann 14 Std. bei 20°/0,005 Torr getrocknet.

$C_{24}H_{27}N_3O_9$	Ber. C 57,48	H 5,43	O 28,72%
(501,48)	Gef. „ 57,00	„ 5,38	„ 28,73%

DL-(α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionyl)-L-asparagin: Durch Hydriogenolyse verschiedener Fraktionen der vorstehenden Verbindung, deren Smp. zwischen 120 und 150° liegen, wird stets – soweit feststellbar – dasselbe Endprodukt erhalten. Man löst 470 mg (0,94 mMol) DL-(α -Benzyloxy- β -Cbzo-glycyloxy-propionyl)-L-asparagin in 30 ml Eisessig und behandelt in Anwesenheit von 300 mg 10-proz. Palladiumkohle²⁸⁾ so lange mit Wasserstoff, bis im entweichenden Gas kein CO_2 mehr festzustellen ist (Barytwasser). Anschliessend wird in einer Hydrierbirne hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr

erfolgt (ca. 3 bis 4 Std.). Nach Abfiltrieren der Palladiumkohle wird im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft und der Rückstand im Vakuumexsikkator 24 Std. über Kaliumhydroxyd aufbewahrt. Man erhält so in nahezu quantitativer Ausbeute ein farbloses, sehr hygroskopisches Öl. Versetzt man die Lösung in Eisessig mit Aceton, so fällt eine farblose, amorphe Masse aus, die an der Luft sofort zu einem zähen Sirup zerfließt; er färbt sich nach einigen Min. bräunlichgelb. Die Verbindung löst sich sehr leicht in Wasser, recht gut in Eisessig und nur schwer bis gar nicht in anderen organischen Lösungsmitteln. Eine Analyse des über KOH und P₂O₅ im Hochvakuum (0,005 Torr) während 14 Std. getrockneten Präparates ergibt einen Stickstoffgehalt von 11,06%. Papierchromatographischer Befund und Hydrogenolyse: Eine der Reaktionsmischung unmittelbar nach der Hydrogenolyse der Cbz-Gruppe und vor der erschöpfenden Hydrierung entnommene Probe liefert auf dem Papierchromatogramm einen gelben Fleck, dessen R_f-Wert in Phenol-Wasser (4:1) 0,8, in Phenol/0,1-n. HCl (4:1) 0,76 beträgt, ausserdem einen weiteren, schwächeren gelben Fleck mit dem R_f 0,48 bzw. 0,45. Nach völliger Hydrierung verschwindet der Fleck mit dem hohen R_f-Wert zu Gunsten des sich verstärkenden tieferliegenden Flecks. Der Fleck R_f 0,8/0,76 dürfte somit dem (α -Benzyloxy- β -glycyloxy-propionyl)-asparagin zuzuschreiben sein, das erst durch erschöpfende Hydrierung in das gänzlich debenzilierte Endprodukt übergeht. Beide Verbindungen liefern nach 16-stündiger Hydrolyse mit 6-n. Salzsäure bei 150° in gleichen Mengen Glycin und Asparaginsäure. Weitere Eigenschaften des Endproduktes sind im theoretischen Teil beschrieben worden.

Behandlung mit Kalium-*t*-butylat: Man schlämmt 250 mg (0,90 mMol) (1-Hydroxy-2-glycyloxy-propionyl)-asparagin in 20 ml Dimethylformamid auf, schüttelt nach Zugabe von 4 ml 1-n. Kalium-*t*-butylat/*t*-Butanol 4 Std. bei Zimmertemperatur, filtriert vom Ungelösten ab und analysiert papierchromatographisch. Während sich im Filtrat nichts befindet, das auf Ninhydrin oder Entwickeln mit Chlor und Tolidin/Kaliumjodid³⁴⁾ anspricht, ist im Rückstand praktisch bloss Glycin und anscheinend unverändertes Ausgangsmaterial vorhanden. Eine genauere Untersuchung nach Entfernung dieser kationischen Anteile mit Hilfe von 1 g Amberlite IR-120 (H-Form, Durchlaufgeschwindigkeit 8–10 Tropfen pro Min.) liefert nichts, das auf eine erfolgte Bildung von Lycomarasmin einerseits oder Glyceroyl-glycyl-asparagin andererseits hinweisen würde.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Erwägungen über den Mechanismus der Aminoacyl-Einlagerungsreaktion ist für das Lycomarasmin eine zum (α -Hydroxy- β -glycyloxy-propionyl)-asparagin tautomere bityklische Struktur in Betracht gezogen worden. Entsprechende synthetische Versuche haben ergeben, dass die postulierte bityklische Struktur instabil ist und dass das Lycomarasmin deshalb einen anderen Bau besitzen muss.

³⁴⁾ F. Reindel & W. Hoppe, Chem. Ber. **87**, 1103 (1954).

Curriculum vitae

Geboren am 26. Juni 1928 in Basel als Sohn des Walter Tamm, Dr. phil., Chemiker, von Basel, und der Anna, geb. Socin, besuchte ich, Rudolf Tamm, die vier Klassen der Primarschule in Riehen. 1939 trat ich in das Humanistische Gymnasium in Basel ein, wo ich im Frühjahr 1947 die Maturitätsprüfung (Typus A) ablegte.

Anschliessend begann ich an der Universität Basel das Studium mit dem Hauptfach Chemie, bestand die Nebenfachprüfungen in Zoologie (1951), Physikalischer Chemie (1952), Nationalökonomie (1954) und begann im Frühjahr 1953 im organisch-chemischen Institut in Basel meine Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Brenner.

Ich besuchte die Vorlesungen und Praktika der Herren Dozenten

H. Erlenmeyer, P. Huber, E. Miescher, H. Mohler, W. Kuhn, H. Kuhn, T. Reichstein, H. Dahn, C. Grob, M. Brenner, A. Portmann, V. Wagner, E. Salin, H. Nüesch, P. Buchner, R. Wizinger, E. Schlittler, Ch. Tamm.

